

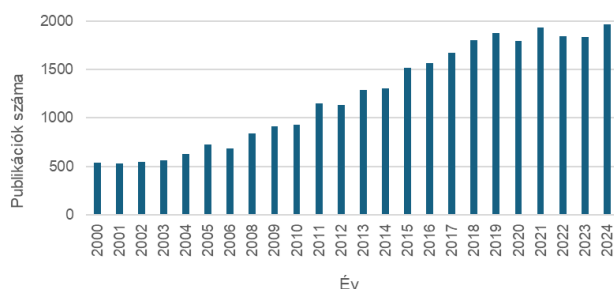
A BME Innovatív Gyógyszeripari és Kirootechnológiai Kutatócsoport áramlások kémia területén végzett kutatásai

RÁVAI Bettina, OROSZ János Máté, STEINSITS Dániel, BÁLINT Erika*

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem, Vegyészmérnöki és Biomérnöki Kar, Szerves Kémia és Technológia Tanszék, 1111 Budapest, Műegyetem rkp. 3.

1. Bevezetés

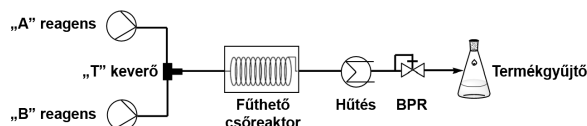
A hagyományos szerves kémiai szintetikus módszerek többsége szakaszos reakcióvezetésre épül, melyet laboratóriumi környezetben gömbloblikokban, ipari szinten pedig nagyméretű tartályreaktorokban valósítanak meg. Az ezredforduló óta azonban egyre nagyobb figyelmet kap az áramlások kémia, amit jól mutat az elmúlt két évtizedben megjelent publikációk növekvő száma is (1. ábra). Az áramlások technológia számos előnnyel rendelkezik, így mind az akadémiai kutatások, mind a gyógyszeripar egyre nagyobb figyelmet fordít rá, és napjainkra a szintetikus kémia egyik legkorszerűbb és legdinamikusabban fejlődő területévé vált.



1. Ábra. Az elmúlt 25 évben az áramlások kémia területén évente megjelent cikkek száma (Web of Science „flow chemistry” éves találatai 2000 és 2024 között)

1.1. Az áramlások kémiáról röviden

Az áramlások kémia lényegét egy egyszerű, egylépéses reakció kivitelezésére alkalmas összeállításon keresztül lehet a legkönnyebben szemléltetni (2. ábrán). A reagensek homogén oldatait pumpák segítségével tápláljuk be vékony, kisátmérőjű csövekben keresztül egy háromágas keverőelembe (*T*-keverőbe). Az egyesített oldat a keverőelemből egy fűthető reaktortérbe áramlik, ahol a pumpák által beállított áramlási sebesség és tartózkodási idő mellett játszódik le a reakció. Ezt követően az elegy egy nyomásszabályozó szelepen (*BPR* – *back pressure regulator*) keresztül távozik, majd egy termékgyűjtő tartályban kerül összegyűjtésre. Kiemelendő, hogy az áramlások kémia egyik fő előnye a nagyfokú modularitás, így az alapvetően egyszerű rendszer elemeinek változtatásával a szintézislépésekhez igazodva számos eltérő, akár összetett rendszer is felépíthető.



2. Ábra. Egy alapvető áramlások kémiai rendszer felépítése

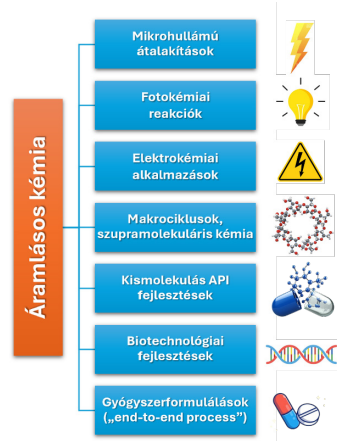
A folyamatos technológiai megvalósítás számos előnyt kínál a hagyományos, szakaszos eljárásokkal szemben. A többlépéses, szakaszos szintézisek során a köztitermékek izolálása gyakran időigényes, mielőtt azokat a következő reakciólépésben felhasználhatnánk. Ezzel szemben a folyamatos reaktorokból kilépő termékelegy gyakran közvetlenül, további műveletek nélkül vezethető a következő reaktorba, ahol további reakcióba vihető. Az áramlások rendszerek kis reaktortérfogatuk révén nagyobb biztonságot nyújtanak, mivel a veszélyes és/vagy toxikus reagensek kis mennyisége vesz csak részt a reakcióban (pl. hidrogénezés, diazotálás, ózonizálás, illetve azidokkal vagy cianidokkal végzett reakciók esetén). Továbbá a kis méretek, hatékonyabb és precízebb hőmérséklet-szabályozást tesznek lehetővé, és akár az oldószerek forráspontja felett is biztonságosan dolgozhatunk nyomásszabályozó szelep beépítésével, valamint a reakciókörülmények pillanatszerű változtatása gyors optimalizálásra is lehetőséget ad. Emellett az áramlások kémiai technológia méretnövelése és automatizálása könnyen megvalósítható, miközben lehetőség nyílik különféle analitikai, tisztítási, feldolgozási vagy formulációs lépések beépítésére is a folyamatba. Ez nemcsak a melléktermékek és hulladékok mennyiségét csökkenti, hanem hozzájárul egy robusztus és hatékony gyártási folyamat kialakításához is. Fontos azonban kiemelni, hogy minden reagenst homogén oldat formájában kell betáplálni, és a csapadékképződést a reakciók során el kell kerülni, mivel az eltömítheti a csöveket és a reaktorokat. A technológia nagy beruházási költségei ugyanakkor hátrányt jelentenek, így a meglévő, jól bevált szakaszos gyártástechnológiák átalakítását és újraengedélyeztetését alapos mérlegelés előzi meg. Ezek alapján az áramlások kémia gyógyszeripari térhódítása jelenleg az újonnan bevezetett hatóanyagok gyártásánál, valamint azon hatóanyagok esetén kerül előtérbe, melyekből éves szinten kisebb mennyiséget gyártanak.

* Tel.: +36 1 363 1111/5886; e-mail: balint.erika@vbk.bme.hu

1.2. Sokszínű áramlások kémia

Az áramlások kémiai rendszerek sokszínűsége elsősorban a felhasznált modulok változatosságának köszönhető, mely lehetővé teszi a rendszerek egyéni testreszabását a különféle szintézisek igényei szerint.¹ A reagensek adagolásához használhatunk fecskendőpumpákat vagy HPLC-pumpákat, míg a reakció kivitelezéséhez kistérfogató chip-reaktorok, fluoropolimer vagy rozsdamentes acélból készült csőreaktorok, valamint töltött ágyas reaktorok is elérhetők. Utóbbiak gyakran immobilizált Pd-, Pt- vagy Raney-Ni katalizátort, esetleg szilárd bázisokat tartalmaznak. Mindezen reaktortípusok kombinálhatók foto- vagy elektrokémiai modulokkal is, illetve lehetőség van kétfalú csövek („cső a csőben”) alkalmazásával heterogén, gáz-folyadék fázisú reakciók kivitelezésére is. A reaktorok fűtése leggyakrabban olajfürdővel vagy termosztáló egységgel történik, de van példa mikrohullámú (MW) vagy induktív fűtési technikákra is. Alkalmazhatók még a reaktor után beépíthető nyomásszabályozó elemek is túlfűtött reakciók kivitelezéséhez. A feldolgozás érdekében használhatók csapdaoszlopok (pl. vízmegkötő), vagy folyadék-folyadék fázisszeparátorok folyamatos extrakciókhoz.

A kortárs szakirodalomban számos példát találunk, mely bemutatja az áramlások kémia sokszínűségét és határait (3. ábra). Ilyen például a fémorganikus reakciók kivitelezése másodperces tartózkodási idő alatt, kriosztált körülmények között, vagy akár szobahőmérsékleten mikroreaktorokban.² Sőt egyes reakciók végezhetők akár 270 °C-os hőmérsékleten is, melyre példa az alifás makrociklusok szintézise Seemann és munkatársai által.³ Számos példát találunk még foszfororganikus kémiára,^{4,5} elemi brómot vagy fluort alkalmazó módszerekre,^{6,7} illetve kénorganikus kémiára is,⁸ melyekkel biztonságosabb körülmények között alakíthatók ki értékes vegyületek. Mindezek mellett számos biomolekula totálszintézisét is megvalósították már áramlások kémiai módszerekkel, így például a kismolekulák,⁹ peptidok¹⁰ vagy akár komplett fehérjék területén is.¹¹ Ezen a téren kiemelendő hazai eredmények is jelen vannak: Perczel és Farkas munkatársaikkal jelentős eredményeket értek el a pszeudoprolin acilezése¹² és fehérjedomének automatizált szintézise területén.¹³ Ezek mellett találunk példát akár ~30 kDa-os fehérjék automatizált



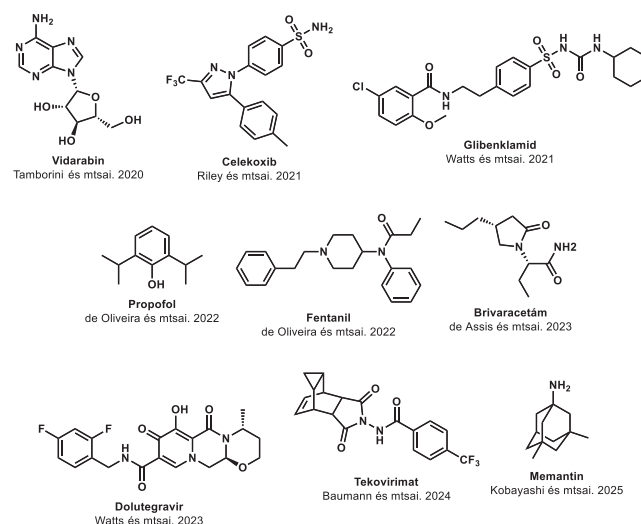
3. Ábra. Az áramlások kémia alkalmazási lehetőségei

totálszintézisére¹⁴ és mesterséges intelligenciával (MI) önoptimalizáló áramlások kémiai rendszerekre is,¹⁵ melyek integrálják a szintetikus kémiát az új digitalizációs és MI-alapú trendekbe.

1.3. Gyógyszeripari alkalmazások

Annak ellenére, hogy a vegyipar számos területén alkalmaznak folyamatos technológiákat, a gyógyszeriparban jelenleg még a szakaszos eljárások dominálnak. Ennek oka az igen szigorú szabályozási rendszerek és engedélyeztetési folyamatok. Az áramlások kémiát, számos előnye mellett, az egyensúlyi állapot beállása után (feltéve, hogy a betáplált anyagok minősége azonos) konzisztens termékminőség is jellemzi, mely nagy előnyt jelenthet a gyógyszeripar számára, az azonos gyártási minőség révén. Látszólag problémát jelent az ilyen kisméretű technikák alkalmazása, azonban a gyógyszeripar fejlődésével egyre hatékonyabb gyógyszer-molekulák kerülnek kifejlesztésre, mellyel így csökken a dózis, azaz az előállítani kívánt hatóanyagból kevesebbre van szükség. Emellett lehetőség van több áramlások kémiai rendszert egymással párhuzamosan összekapcsolni, mellyel gyakorlatilag lineárisan méretnövelhető a gyártás.

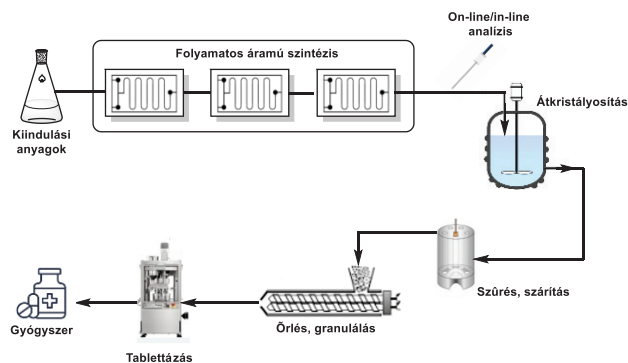
Az áramlások kémiai technológiákra történő átállást számos kortárs kutatás segíti, melyek célja a kereskedelem-ben forgalmazott gyógyszerhatóanyagok áramlások kémiai szintézisének megvalósítása. Ezek közül az elmúlt öt évből néhány sikeres példát a 4. ábra foglalja össze, melyek a következők: a vírusellenes vidarabin,¹⁶ a nem-szteroid gyulladáscsökkentő celecoxib,¹⁷ az anesztetikum propofol,¹⁸ az antidiabetikus glibenklamid,¹⁹ az opioid fájdalomcsökkentő fentanil,²⁰ a görcsoldó brivaracetám,²¹ a retrovírus-ellenes dolutegravir,²² a feketehimlő-ellenes tekovirimat²³ és az Alzheimer-gyógyszer memantin.²⁴



4. Ábra. Néhány példa gyógyszerhatóanyagok áramlások kémiai szintézisére az elmúlt öt évből

Az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatósága (FDA) 2023-ban közzétette a gyógyszerhatóanyagok és gyógyszerkészítmények folyamatos gyártásáról szó-

ló ajánlásait, mely többek között szemlélteti a szabályozási rendszer hajlandóságát az áramlások kémia alkalmazására.²⁵ Ezen ajánlásokban tárgyalásra került az ún. „end-to-end” típusú integrált gyártási módszer is, mely lehetővé teszi, hogy a hatóanyagok többlépéses szintézise, a feldolgozási és tisztítási lépések, valamint a formuláció egyetlen összefüggő folyamatban valósuljanak meg, így a gyógyszerhatóanyag előállításán keresztül eljuthatunk akár a tablettáformáig is (5. ábra). Noha a gyógyszeripar általánosságban véve ettől a gyártástechnológiától még messze van, azonban vannak már példák laboratóriumi méretű GMP „end-to-end” folyamatos gyógyszergyártási technológiákra.^{26,27}



5. Ábra. „End-to-end” folyamatos gyógyszergyártási technológia koncepciója

2. Eredmények

A Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem (BME), Vegyészmérnöki és Biomérnöki Karán, a Szerves Kémia és Technológia Tanszéken működő, Innovatív Gyógyszeripari és Kirotechnológiai Kutatócsoportunk innovatív szintetikus módszerek fejlesztésén dolgozik biológiaiailag aktív vegyületek és gyógyszerintermedierek előállításán, valamint ciklodextrinek kémiai módosításán keresztül. Munkánk során gyakran alkalmazunk MW reaktorokat és áramlások kémiai rendszereket, szem előtt tartva a zöldkémia 12 alaptörvényét és a fenntarthatóságot. A következőkben kutatási témáink közül az áramlások kémia területén elért eddigi eredményeinket foglaltuk össze.

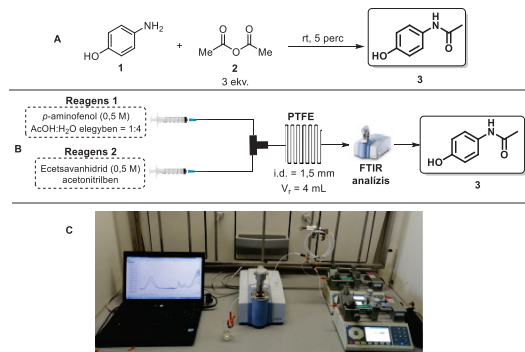
2.1. A paracetamol áramlások kémiai előállítása

A paracetamol (3) egy széles körben alkalmazott, nem opioid fájdalom- és lázcsillapító hatóanyag. Szerkezetileg egy *para*-helyzetű aminofenol-származék, melynek aminocsoportja *N*-acilezéssel acetil-amid funkcióvá alakul. Farmakológiai hatását elsősorban a központi idegrendszerben fejt ki, ahol a ciklooxygenáz (COX) enzimek gátlásával csökkenti a prosztaglandin szintézist, ezáltal csillapítja a fájdalmat és a lázat.

Célul tűztük ki egy olyan áramlások kémiai laborgyakorlat kidolgozását, mellyel a BME Vegyészmérnöki képzésének BSc-hallgatóival megismertetjük az áramlások kémia alapjait.²⁸ A gyakorlat modellreakciójaként a paracetamol (3) előállítását választottuk. Célunk volt annak bemutatása is,

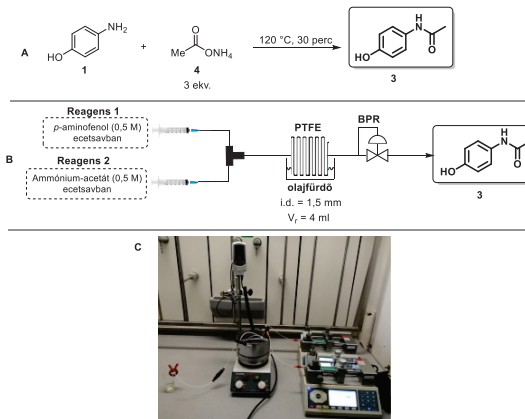
hogy az áramlások kémiai rendszerbe hogyan integrálható *in-line* analitikai mérés, mellyel valós időben kaphatunk információt a reakció lejárásáról. A gyakorlat során a hallgatók a hatóanyag (3) két különböző áramlások kémiai előállítását vizsgálják, és az egyik reakciót *in-line* Fourier-transzformációs infravörös spektroszkópiával (FT-IR) is nyomonkövetik.

Az első eljárás az *N*-acilezés klasszikus formájára épül, mely során a *p*-aminofenolt (1) ecetsavanhidriddel (2) reagáltatják szobahőmérsékleten (6. ábra). A kísérleti elrendezés két fecskendőpumpából, egy T-keverőelemből és egy politetrafluoretilénből (PTFE) készült csőreaktorból áll. A hallgatók a kiáramló termékelegyet vékonyréteg-kromatográfiával (VRK) és gázkromatográfiával (GC) analizálják. Emellett a reakcióelegy összetételét Bruker ALPHA II FT-IR spektrométerrel valós időben is vizsgálják. A mért spektrumok alapján jól nyomon követhető a reaktánsok fogyása és a paracetamol képződése (3) (pl. az új, 1133 cm⁻¹ hullámszámú sáv megjelenésével). A reakció rövid idő alatt, 5 perces tartózkodási idővel és teljes konverzióval játszódik le.



6. Ábra. A paracetamol (3) áramlások kémia szintézise *p*-aminofenol (1) és ecetsavanhidrid (2) reakcióján keresztül (A: reakcióegyenlet, B: áramlások kémiai elrendezés, C: fotó az összeállított rendszerről)

A második szintetikus út egy transzamidálási reakción alapul, mely során a *p*-aminofenol (1) ammónium-acetáttal (4) reagál ecetsavas közegben, 120 °C-on, 30 perces tartózkodási idő mellett (7. ábra). A reakció során az ammónium-acetátból (4) *in situ* képződő acetamid az acilező ágens.



7. Ábra. A paracetamol (3) áramlások kémiai szintézise *p*-aminofenol (1) és ammónium-acetát (4) reakcióján keresztül (A: Reakcióegyenlet, B: Áramlások kémia elrendezés, C: Fotó az összeállított rendszerről)

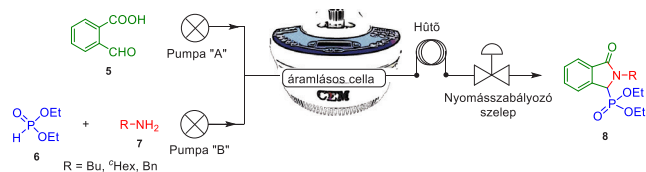
Mivel a reakció forráspont felett megy végbe, így a rendszerbe egy BPR nyomásszabályozó szelep is beépítésre kerül. A szintetikus rendszer elrendezése hasonló az első kísérlethez, a reakció lejátszódását a hallgatók VRK és GC módszerekkel követik és értékelik.

Mindkét kísérlet során a hallgatók elsajátítják az áramlások kémiai rendszerek összeállítását, az anyagáramlási számításokat, valamint a szintetikus reakciók analitikai nyomonkövetését is. Az FT-IR analízis révén pedig bepillantást nyernek az *in-line* folyamatellenőrzés („*Process Analytical Technology*”, PAT) alapelveibe, amely az áramlások kémia mellett a mai modern gyógyszergyártás másik fontos kulcseleme.

2.2. *N*-alkil-izoidolin-1-on-3-foszfónátok előállítása Kabachnik–Fields-reakciót követő gyűrűzáráson keresztül folyamatos MW reaktorban

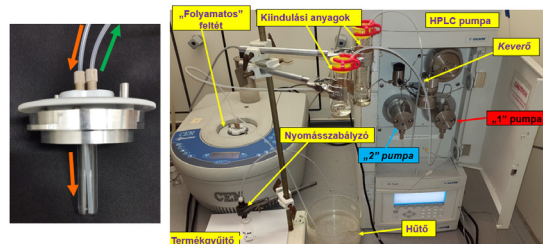
Napjainkban a MW technika alkalmazása számos szerves szintetikus reakcióban, sőt több ipari területen is elterjedt (például az élelmiszeriparban hatékonyan használják különféle szárítási, sterilizálási és extrakciós folyamatokhoz is). A szerves kémia területén a technika legfontosabb előnyei közé tartozik a reakcióidő jelentős csökkentése, valamint a gyakran elkerülhető katalizátorok és/vagy oldószerek használata. Továbbá többkomponensű reakciók esetén a kívánt termékek nagyobb szelektivitással állíthatók elő. Ugyanakkor a MW reaktorok korlátozott geometriája komoly kihívást jelent az átalakítások méretnövelésében. Ezt a problémát folyamatos áramlású MW reaktorok bevezetésével lehet hatékonyan megoldani.

Munkánk során egy egyszerű és hatékony MW módszert dolgoztunk ki izoidolin-1-on-3-foszfónátok (**8**) szakaszos, illetve folyamatos áramú előállítására.²⁹ A szintézis a 2-formilbenzoesav, alifás primer aminok és különféle dialkil-foszfítok háromkomponensű kondenzációján alapult. A reakciókörülményeket – így a hőmérsékletet, a reakcióidőt és a kiindulási anyagok moláris arányát – mind szakaszos, mind pedig folyamatos reakcióvezetés mellett optimalizáltuk. A szakaszos körülmények között kifejlesztett szintézis termelékenységének növelése érdekében, a 2-formilbenzoesav, butil-, ciklohexil- vagy benzil-amin és dietil-foszfít háromkomponensű reakcióját egy kétcsatornás HPLC pumpából, egy folyamatos feltétellel ellátott CEM® MW reaktorból és egy nyomásszabályozó szelepből álló áramlások kémiai rendszerben is hatékonyan megvalósítottuk.



8. Ábra. A 2-formil-benzoesav (**5**), különböző primer aminok (**7**) és dietil-foszfít (**6**) kondenzációja folyamatos MW reaktorban

A kísérleti munka során a 2-formilbenzoesav etanolos oldatát (A oldat) és a butilamin és dietil-foszfít etanolos keverékét (B oldat) külön-külön tápláltuk a rendszerbe (9. ábra). Az oldatokat 0,25–0,70 ml/perc összarámlási sebességgel érték el a reaktort (ez 30–10 perc közötti tartózkodási időnek felel meg). A hőmérsékletet a MW reaktor IR érzékelője szabályozta. A reaktorból kiáramló oldatot feltekercselt csőben hűtöttük 25 °C-ra egy vízfürdő segítségével, majd egy nyomásszabályozó szelep beépítésével gyűjtöttük össze. A reakcióelegy összetételének meghatározására a távozó elegy egymást követő frakcióit GC mérésekkel analizáltuk.



9. Ábra. Az alkalmazott folyamatos MW rendszer és az áramlások cella

Összességében a folyamatos áramú kísérletek esetén körülbelül 1,3–2,3-szoros termelékenység növekedést sikerült elérnünk a szakaszos eljáráshoz képest (1. táblázat). Fontos azonban megjegyezni, hogy a szakaszos reakciók termelékenységét több egymást követő reakció nettó reakcióideje alapján számoltuk, az egyes kísérletek előkészületein túlmenően.

1. Táblázat. A termelékenységi eredmények összehasonlítása

Vegyület	Termelékenység (g/óra)	
	Szakaszos technológia	Folyamatos technológia
 8a	1,8	2,3
 8b	0,6	1,4
 8c	1,0	1,8

2.3. A 6-monoamino-6-monodeoxi-β-ciklodextrin áramlások kémiai előállítása

A ciklodextrinek (CD-k), mint természetes ciklikus oligoszacharidok glükóz alegységek makrociklusos gyűrűjéből állnak, melyeket α-1,4-glikozidos kötések kötnék össze.³⁰ Három fő típusuk van: α-, β- és γ-CD, attól függően, hogy hány glükózegységből állnak (6, 7 vagy 8). Ezek az üreges, csonkakúp alakú molekulák különleges tulajdonságokkal rendelkeznek: vízben oldhatók, miközben apoláros vendégmolekulákat képesek belső üregükbe zárni.³¹ Ezen tulajdonságuknak köszönhetően széles körben alkalmazzák őket a gyógyszeriparban,³² élelmiszeriparban,³³ mezőgazdaságban³⁴ és a környezetvédelemben is.³⁵

A CD-k kémiai módosítása lehetővé teszi tulajdonságaik finomhangolását. A monoamino CD-k, mint például a 6-monoamino-6-monodeoxi- β -CD (**12**) különösen értékes, mivel az aminocsoport lehetőséget biztosít további kovalens módosításokra vagy konjugációra (pl. fluoreszcens jelöléssel vagy biológiailag aktív molekulákkal). Ennek következtében ezen vegyületek alkalmasak gyógyszerhordozók, szenzorok vagy akár biomolekulák célzott szállítására is.³⁶

Hagyományosan a CD-ek módosítását szakaszos eljárással valósítják meg, ami gyakran időigényes és nehezen szabályozható. Kutatócsoportunkban célul tűztük ki az első áramlásos kémiai eljárás kidolgozását a 6-monoamino-6-monodeoxi- β -CD (**12**) előállítására natív β -CD-ből kiindulva, három lépésen, tozilezésen, azidáláson és redukción keresztül (10. ábra).³⁷

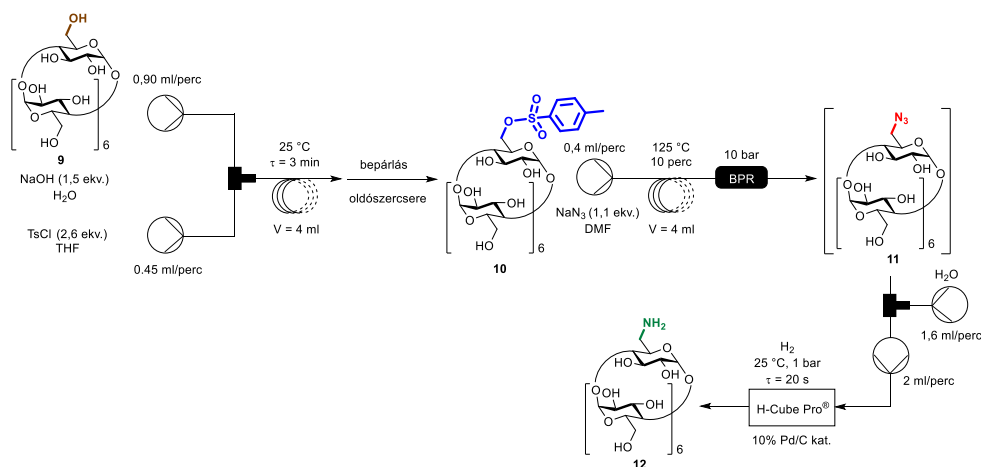
Először a három reakciólépést külön-külön optimalizáltuk áramlásos körülmények között. A tozilezés során a β -CD-t tozil-kloriddal reagáltattuk kis feleslegben vett nátrium-hidroxid és tetrahidrofuran/víz 2:1 elegyében Asia® reaktorban, és szobahőmérsékleten 3 perces tartózkodási idő mellett, a szakaszos eljárásokhoz hasonló eredményt értünk el. Az azidálás nátrium-aziddal *N,N*-dimetilformamidban volt hatékony, így a tozilezés után bepároltuk a reakcióelegyet és oldószercserét hajtottunk végre, emiatt az első két lépést nem tudtuk összekapcsolni. Azonban az azidálás és a hidrogénezés már összekapcsolható volt, azzal a feltétellel,

hogy az azidálási lépés után vizet adtunk a reakcióelegyhez, a hidrogénezés hatékonyságának növelése érdekében. A redukción H-cube Pro® folyamatos hidrogénező reaktorban hatékonyan valósítottuk meg 10% Pd/C katalizátorral, DMF/víz 1:4 arányú elegyében, 25 °C-on 0,3 perces tartózkodási idővel.

Az általunk kidolgozott áramlásos kémiai eljárásokat az irodalmi szakaszos módszerekkel összevetve (2. táblázat), megállapítható, hogy a hozamok mindkét esetben hasonlóak, ugyanakkor áramlásos körülmények között a reagens- és katalizátormennyiség, valamint a reakcióidő jelentősen csökkenthető.

2.4. Kapszaicin és származékainak szintézise áramlásos kémiai rendszerben

A kapszaicin és származékai (a kapszaicinoidok) a paprikák csípősségéért felelős bioaktív alkaloidok. Főként az élelmiszeripar hasznosítja őket csípős élelmiszeripari adalékanyagaként, ugyanakkor a gyógyszeriparban is alkalmazzák őket neuropátiás fájdalmak enyhítésére, krémek és kenőcsök hatóanyagaként. A kapszaicinoidok szakaszos szintézise régi, bevett eljárás, ugyanakkor áramlásos kémiai előállításuk még nem volt ismert. Így egy olyan folyamatos eljárás kifejlesztése volt a célunk, ahol az eddigi szakaszos irodalmi példákhoz képest, rövidebb idő alatt hasonló, vagy jobb termeléssel állíthatók elő ezek a bioaktív vegyületek.⁴¹



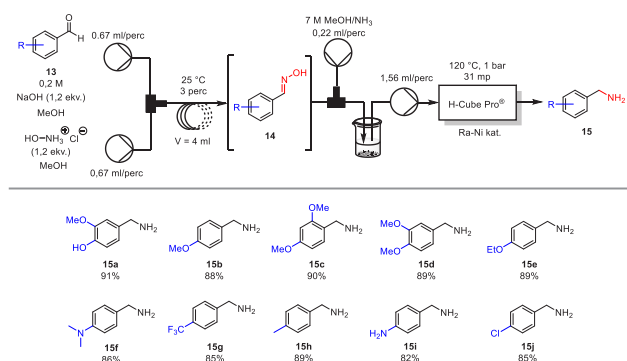
10. Ábra. 6-Monoamino-6-monodeoxi- β -CD (**12**) áramlásos kémiai előállítására β -CD-ből (**9**) kiindulva

2. Táblázat. 6-Monoamino-6-monodeoxi- β -CD (**12**) korábbi szakaszos, valamint az általunk kidolgozott áramlásos szintézis összehasonlítása

Szintetikus lépés	Szakaszos				Folyamatos		
	Reagens, oldószer	Körülmények	Termelés ^a (%)	Ref.	Reagens, oldószer	Körülmények	Termelés ^a (%)
Tozilezés	TsCl (6 ekv.), NaOH (14 ekv.), víz	0 °C, 3 óra	22	[38]	TsCl (2,6 ekv.), NaOH (1,5 ekv.), víz:THF (2:1)	25 °C, 3 perc	20
Azidálás	NaN ₃ (1,1 ekv.), vízmentes DMF	110 °C, 1 óra	81	[39]	NaN ₃ (1,1 ekv.), DMF	125 °C, 10 perc	81
Hidrogénezés	H ₂ (1 bar), 5% Pd/C kat.	25 °C, 12 óra	87	[40]	H ₂ (1 bar), 10% Pd/C kat.	25 °C, 0,3 perc	93

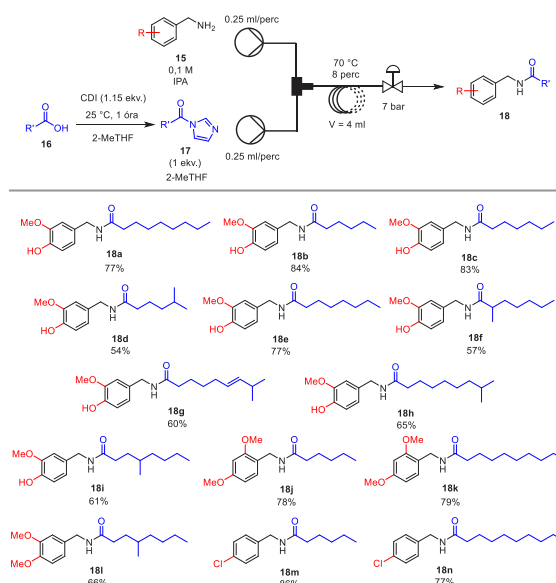
^a Izolált termelések.

Első lépésben szubsztituált benzaldehidekből (**13**) kiindulva Syrris Asia[®] csőreaktorban oximképzést hajtottunk végre hidroxilamin-hidrokloriddal metanolban, szobahőmérsékleten, majd a kapott aldoximokat (**14**) izolálás nélkül az H-Cube Pro[®] folyamatos hidrogénező reaktorba vezettük. Annak érdekében, hogy növeljük a hidrogénezés szelektivitását a kívánt primer aminra nézve, ammóniát is adagoltunk a hidrogénező reaktorba belépő reakcióelegyhez. A redukció lejátszódásához Raney[®]-Ni katalizátorral, 120 °C-on mindössze félperces tartózkodási időre volt szükség, és így jó termeléssel izoláltunk tíz benzilamin-származékot (**15**) (11. ábra).



11. Ábra. Benzilaminok (**15**) áramlásos kémiai előállítása benzaldehidekből (**13**)

Végül a kapszaicinoidok előállításához a primer aminokat hosszú szénláncú karbonsavakkal *N*-acileztük. Az H-Cube Pro[®] reaktorból kilépő reakcióelegyet közvetlenül nem tudtuk felhasználni az acilezésnél, mivel az oldószer (metanol, és nyomnyi mennyiségű víz) elbontotta az acilezőszert. Így feldolgozás után az aminokat izopropil-alkoholban oldottuk, acilezőszerként pedig hosszú szénláncú karbonsavak frissen elkészített imidazolamid-származékait használtuk. Az acilezés során 2-metil-tetrahidrofuranban 70 °C-on, 8 perces tartózkodási idő mellett, közepes és jó termeléssel jutottunk 14 kapszaicin-származékhoz (**17**). Ezek közül hat az irodalomban addig nem ismert, új vegyület volt (12. ábra).



12. Ábra. Kapszaicin és származékainak áramlásos kémiai szintézise

Az általunk kidolgozott áramlásos kémiai szintézis eredményeit összevetetve a szakaszos irodalmi példákkal, kiemelhető, hogy rövidebb reakcióidő mellett hasonló vagy jobb termelést értünk el (3. táblázat). Ezen kívül zöldkémiai számításokat is végeztünk, és megállapítottuk, hogy általánosságban jobb atomhatékonysággal és alacsonyabb E-faktossal dolgoztunk. Munkánk során a zöldkémia 12 alapelvéből pedig hétnek teljes mértékben megfeleltünk (3. táblázat).

2.5. Áramlásos kémiai reaktorok 3D nyomtatása és felhasználása szerves kémiai reakciókban

Az áramlásos kémia egyik kihívása, hogy a kereskedelmi forgalomban elérhető reaktorok, pumpák és egyéb kiegészítők költsége jóval nagyobb, mint a hagyományos, szakaszos szintéziseknél alkalmazott eszközöké. Erre nyújthat megoldást a 3D nyomtatás, mellyel nemcsak olcsóbb reaktorokat készíthetünk, de azok szabadon is tervezhetők az adott reakció igényeihez igazítva (13. ábra).

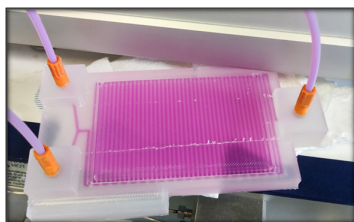
3. Táblázat. Korábbi szakaszos, valamint az általunk kidolgozott áramlásos szintézis összehasonlítása

	Reakciólépés	Termelés (%)	T (°C)	t vagy t (perc)	Atom-hatékonyság (%)	E-faktor ^a	Ref.
Szakaszos módszerek	Oximképzés	76	100	10	55	2,24	[42]
	Redukció	74	10–15	180	37	13,8	[42]
	<i>N</i> -Acilezés	53 ^b	25–35	240	69	4,22	[43]
		71 ^c	25	480	57	2,60	[44]
Általunk kidolgozott áramlásos szintézis	Oximképzés	95	25	3	64	0,78	[41]
	Redukció	91	120	0,5	89	1,66	
	<i>N</i> -Acilezés	60 ^b	70	8	63	1,71	
		77 ^c	70	8	62	1,20	

^a Ha az oldószereket újra felhasználjuk.

^b A keletkező termék kapszaicin.

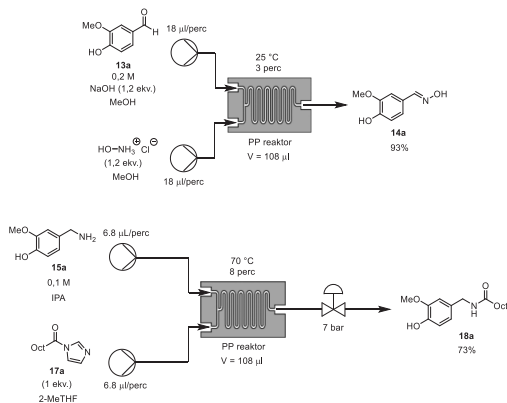
^c A keletkező termék nonivamid.



13. Ábra. 3D nyomtatott, polipropilén áramlásos reaktor

A legközismertebb és legolcsóbb, szálhúzáson alapuló 3D nyomtatási technológia („Fused Filament Fabrication” – FFF) esetén számos alapanyagból (filamentből) választhatunk (pl. politejsav – PLA, polietilén-tereftalát-glikol – PETG, poliamid 6 – PA6, polipropilén – PP, vagy akár polivinilidén-fluorid – PVDF). A nyomtatást követően legtöbbször nincs szükség utókezelésre, ezért laboratóriumi kutatási célra kiváló választás, így munkánk során ezzel a nyomtatási technológiával dolgoztunk. Ugyanakkor fontos megemlíteni, hogy néhány kihívással szembe kell néznünk, ha áramlásos kémiai reaktorok 3D nyomtatása mellett döntünk: a nyomtatott darabnak eresztésmentesnek kell lennie, valamint olyan alapanyagot kell választanunk, amely a legtöbb szerves oldószernek, savaknak, bázisoknak (akár fűtött közegben, nyomás alatt) is ellenáll. Az eresztési problémát a nyomtatási beállítások finomhangolásával lehet kiküszöbölni, viszont ezeket a paramétereket minden egyes alapanyag esetén külön-külön optimalizálni kell. A polimerek vegyszer- és hőállóságára vonatkozóan jelenleg kevés adat áll rendelkezésre az irodalomban, ugyanakkor a PP és a PA6, valamint ezek kompozitjai megfelelő alapanyagok lehetnek 3D nyomtatott áramlásos kémiai reaktorokhoz.

A felsorolt szempontok figyelembevételével végeztük el áramlásos reaktorok tervezését és 3D nyomtatását PP alapanyagból. A reaktorokat a kapszaicin intermedier, vanillin-oxim (**14a**), valamint a nonivamid (**18a**) szintézisének keresztül teszteltük (14. ábra).⁴¹ Az utóbbi esetben a reaktort 70 °C-os vízfürdőben, 7 bar nyomáson üzemeltettük, és az eredmények alapján megállapítható, hogy ebben a két reakcióban a drágább kereskedelmi forgalomban kapható áramlásos reaktorok kiválthatók az olcsóbb, 3D nyomtatott PP reaktorokkal (4. táblázat).



14. Ábra. Vanillin-oxim (**14a**) és nonivamid (**18a**) áramlásos szintézise 3D nyomtatott reaktorokban

4. Táblázat. A kereskedelmi forgalomból beszerezhető, és a 3D nyomtatott áramlásos kémiai reaktorokban kapott eredmények összehasonlítása

Reakciólépés	Termelés (%)	
	Syrris Asia® reaktor	3D nyomtatott reaktor
Oximképzés	95	93
N-Acilezés	77	73

Annak érdekében, hogy a 3D nyomtatott áramlásos kémiai modulok jobban elterjedhessenek, szükség van az alapanyagok vegyszer- és hőellenállásának széleskörű vizsgálatára, így jövőbeli terveink között szerepel áramlásos reaktorok nyomtatása többféle filamentből (PLA, PP, PP kompozitok, PA6, PA6 kompozitok, PVDF), majd ezek kémiai és hőstabilitásának vizsgálata nagy hőmérsékleten és nyomáson. Tervezünk továbbá olyan műszaki polimerekből is nyomtatni, mint például a PEEK (poliéter-éter-keton), vagy az ULTEM (poliéterimid), ugyanakkor ezekből az alapanyagokkal nehéz reprodukálhatóan jó minőségű elemeket készíteni, 3D nyomtatásuk egyelőre még kezdeti szakaszban jár. Gyógyszeripari alkalmazhatóság szempontjából a legjobb reaktor-alapanyagok a fémek lehetnek, ugyanakkor nyomtatási technológiájuk egyelőre még nagyon költséges és utókezelést igényel.

3. Kísérleti rész

A 2.1. fejezetben bemutatott áramlásos kémiai reakciókat két egysatos Nexus 6000 típusú fecskendőpumpával, 4 ml térfogatú poli(tetrafluoretilén) (PTFE) anyagú csőreaktorban, illetve 2.3.–2.5. fejezetek reakciói esetén Syrris Asia® típusú folyamatos fecskendőpumpákkal és Syrris Asia® típusú fűthető reaktorokban végeztük el (össztérfogat 5,6 ml). A hidrogénezési lépésekhez H-Cube Pro® áramlásos kémiai hidrogénező rendszert alkalmaztunk (össztérfogat 3,5 ml), Knauer Azura® P 2.1S HPLC-pumpával.

A 2.2. fejezetben bemutatott MW reakciókat az általunk kialakított áramlásos kémiai rendszerben végeztük, mely egy 300 W teljesítményű CEM Discover típusú MW reaktorból állt, egy CEM 10 mL-es áramlási cellával felszerelve (besugárzott térfogat: 7 mL). A rendszer része volt továbbá egy Gilson 332 típusú kétsatos HPLC-pumpa, egy 250 psi (17,2 bar) nyomásszabályozó, valamint egy hűtőkör is (ld. 9. ábra).

A felhasznált kiindulási anyagok és oldószerek minden esetben kereskedelmi forgalomban elérhető forrásokból kerültek beszerzésre. Az összeállított rendszerekhez kereskedelmi forgalomban elérhető elemeket, csöveket (PTFE vagy PEEK) és csatlakozókat használtunk. Az előállított vegyületeket izolálás után ¹H és ¹³C NMR, valamint HRMS mérésekkel jellemeztük.

A 3D nyomtatott reaktormodulok tervezéséhez az Autodesk Fusion számítógépes modellező szoftvert használtuk, a modellek rétegekre szeletelése, valamint a nyomtatási paraméterek beállítása az UltiMaker Cura programban történt. A nyomtatásokat az Ultimaker S7 FFF 3D nyomtató segítségével végeztük el. A PP nyomtatásához 0,4 mm-es átmérőjű, Ultimaker gyártmányú „AA” fűvókát használtunk, és a nyomtatási asztalt a megfelelő adhézió érdekében Magigoo PP adhezív stifttel kezeltük. Nyomtatási alapanyag: Ultimaker PP, 500 g, 2,85 mm filament átmérő (gyártó: Ultimaker B. V.).

4. Összefoglalás

A BME Szerves Kémia és Technológia Tanszékén működő Innovatív Gyógyszeripari és Kirechnológiai Kutatócsoport kutatásainak egyik középpontjában áramlásos kémiai technológiák fejlesztése és alkalmazása áll. A csoport célja olyan új, zöldkémiai szempontokat figyelembe vevő szintetikus eljárások kidolgozása, amelyek lehetővé teszik biológiailag aktív vegyületek, gyógyszerhatóanyagok és intermedierek hatékony, fenntartható előállítását. Az áramlásos rendszerek előnyei - mint a kiváló hőmérséklet- és reakciókontroll, a biztonságosabb reakciómegvalósítás, az egyszerűbb méretnövelés, valamint az *in-line* analitikai technikák alkalmazhatósága - jól érvényesülnek a kutatócsoport által fejlesztett eljárásokban. A kutatás során több, oktatás és ipari szempontból is fontos szintetikus megközelítést dolgoztunk ki.

A paracetamol kétféle áramlásos kémiai szintézisére kifejlesztettünk egy laboratóriumi gyakorlatot, mely során bemutattuk a reakció *in-line* FT-IR spektroszkópiás nyomonkövetését is.

Az *N*-alkil-izoidolin-1-on-3-foszfónátok előállítását hatékonyan valósítottuk meg Kabachnik–Fields-reakciót követő gyűrűzáráson keresztül folyamatos MW reaktorban, mely során a szakaszos eljáráshoz képest 1,5-2-szeres termelékenység-növekedést értünk el.

Csoportunkban elsőként dolgoztuk ki a 6-monoamino-6-monodeoxi- β -CD áramlásos kémiai előállítását β -CD-ből kiindulva, három lépésen, tozilezésen, azidáláson és redukción keresztül. Az irodalmi szakaszos eljárásokhoz képest, áramlásos körülmények között jelentősen csökkenthető volt a reagensfelesleg mennyisége és a reakcióidő is.

Elsőként valósítottuk meg kapszaicin és származékai áramlásos kémiai szintézisét is. A kidolgozott háromlépéses áramlásos technológiával, az irodalmi szakaszos eljárásokhoz képest, egy gyorsabb és nagyobb hozamú módszert tettünk elérhetővé, mely a zöldkémia 12 alapelve közül hétnek megfelel.

Igazoltuk továbbá, hogy a kereskedelmi forgalomból drágán beszerezhető áramlásos kémiai reaktorok költséghatékony alternatívájaként 3D nyomtatott PP reaktorokban is megvalósítható a kapszaicin intermedier, vanillin-oxim és a nonivamid áramlásos kémiai szintézise.

Jövőbeli céljaink között szerepel kutatásaink kiterjesztése további biológiailag aktív kismolekulák és funkcionális CD-származékok folyamatos szintézisére, valamint a 3D nyomtatott áramlásos rendszerek továbbfejlesztése, különös tekintettel az alapanyagok kémiai és hőállóságának vizsgálatára, illetve fejlettebb nyomtatható polimerek alkalmazására.

Köszönetnyilvánítás

Köszönet illeti az egyes kutatásokban résztvevő társszerzőket és együttműködő partnereket. Az elért eredmények a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal, NKFIH FK-142712, Piaci KFI 2020-1.1.2-PIACI-KFI-2021-00234 és a Nemzeti Laboratórium PharmaLab, RRF-2.3.1-21-2022-00015 pályázatok társfinanszírozásával, valamint részben a Servier Kutatóintézet és a Nemzeti Fiatal Tehetségeiért Ösztöndíj, NTP-NFTÖ-22-B-0143 támogatásával születtek.

Hivatkozások

1. Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; H. Seeberger, P. H. *Chemical Reviews* **2017**, *117*, 11796–11893. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00183>
2. Power, M.; Alcock, E.; McGlacken G. P. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 1814–1838. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00090>
3. Seemann, A.; Panten, J.; Kirschning, A. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13924–13933. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00663>
4. Morodo, R.; Bianchi, P.; Monbaliu, J.-C. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 5236–5277. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202000430>
5. Morodo, R.; Riva, R.; van den Akker, N. M. S.; Molin, D. G. M.; Jérôme, C.; Monbaliu, J.-C. M. *Chem. Sci.* **2022**, *13*, 10699–10706. <https://doi.org/10.1039/D2SC02891C>
6. Mallia, C. J.; Baxendale, I. R. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 327–360. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.5b00222>
7. Glotz, G.; Lebl, R.; Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13786–13789. <https://doi.org/10.1002/anie.201708533>
8. Colomer, J. P.; Traverssi, M.; Oksdath-Mansilla, G. *J. Flow Chem.* **2020**, *10*, 123–138. <https://doi.org/10.1007/s41981-019-00066-5>
9. Wan, L.; Kong, G.; Liu, M.; Jiang, M.; Cheng, D.; Chen, F. *Green Synth. Catal.* **2022**, *3*, 243–258. <https://doi.org/10.1016/j.gresc.2022.07.007>
10. Alfano, A. I.; Lange, H.; Brindisi, M. *ChemSusChem* **2022**, *15*, e202102708. <https://doi.org/10.1002/cssc.202200301>
11. Chen, H.; Mishra, N. K.; Martos-Maldonado, M. C.; Roholm, S.; Sørensen, K. K.; Jensen, K. J. *ChemBioChem* **2024**, *25*, e202400534. <https://doi.org/10.1002/cbic.202400534>

12. Szaniszló, Sz.; Ferentzi, K.; Perczel, A.; Farkas, V. *Org. Process Res. Dev.* **2023**, *27*, 1053–1060. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.3c00029>
13. Ferentzi, K.; Nagy-Fazekas, D.; Farkas, V.; Perczel, A. *React. Chem. Eng.* **2024**, *9*, 58–69. <https://doi.org/10.1039/D3RE00324H>
14. Hartrampf, N.; Saebi, A.; Poskus, M.; Gates, Z. P.; Callahan, A. J.; Cowfer, A. E.; Hanna, S.; Antilla, S.; Schissel, C. K.; Quartararo, A. J.; Ye, X.; Mijalis, A. J.; Simon, M. D.; Loas, A.; Liu, S.; Jessen, C.; Nielsen, T. E.; Pentelute, B. L. *Science* **2020**, *368*, 980–987. <https://doi.org/10.1126/science.abb2491>
15. Ahn, G.-N.; Kang, J.-H.; Lee, H.-J.; Park, B.E.; Kwon, M.; Na, G.-S.; Kim, H.; Seo, D.-H.; Kim, D.-P. *Chem. Eng. J.* **2023**, *453*, 139707. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.139707>
16. Tamborini, L.; Previtali, C.; Annunziata, F.; Bavaro, T.; Terreni, M.; Calleri, E.; Rinaldi, F.; Pinto, A.; Speranza, G.; Ubiali, D.; Conti, P. *Molecules* **2020**, *25*, 1223. <https://doi.org/10.3390/molecules25051223>
17. Scholtz, C.; Riley, D. L. *React. Chem. Eng.* **2021**, *6*, 138–146. <https://doi.org/10.1039/D0RE00346H>
18. Sagandira, C. R.; Khasipo, A. Z.; Watts, P. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 16028–16035. <https://doi.org/10.1002/chem.202103196>
19. Martins, G. M.; Magalhães, M. F. A.; Brocksom, T. J.; Bagnato, V. S.; de Oliveira, K. T. *J. Flow Chem.* **2022**, *12*, 371–379. <https://doi.org/10.1007/s41981-022-00234-0>
20. Braga, F. C.; Ramos, T. O.; Brocksom, T. J.; de Oliveira, K. T. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8331–8336. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c03338>
21. Franco, M. S.; Silva, R. C.; Rosa, G. H. S.; Flores, L. M.; de Oliveira, K. T.; de Assis, F. F. *ACS Omega* **2023**, *8*, 23008–23016. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c02134>
22. Nqeketo, S.; Watts, P. *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 12024–12040. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c01365>
23. Bonner, A.; Baumann, M. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22*, 8323–8327. <https://doi.org/10.1039/D4OB01379D>
24. Iwata, M.; Furiya, Y.; Ishitani, H.; Kobayashi, S. *Chem. Eur. J.* **2025**, *31*, e202403562. <https://doi.org/10.1002/chem.202403562>
25. ICH Expert Working Group, **2023** Iktatószám: FDA-2021-D-1047.
26. Adamo, A.; Beingessner, R. L.; Behnam, M.; Chen, J.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F.; Monbaliu, J.-C. M.; Myerson, A. S.; Revalor, E. M.; Snead, D. R. *Science* **2016**, *352*, 61–67. <https://doi.org/10.1126/science.aaf1337>
27. Cole, K. P.; Groh, J. M.; Johnson, M. D.; Burcham, C. L.; Campbell, B. M.; Diserod, W. D.; Heller, M. R.; Howell, J. R.; Kallman, N. J.; Koenig, T. M.; May, S. A.; Miller, R. D.; Mitchell, D.; Myers, D. P.; Myers, S. S.; Phillips, J. L.; Polster, C. S.; White, T. D.; Cashman, J.; Hurley, D.; Moylan, R.; Sheehan, P.; Spencer, R. D.; Desmond, K.; Desmond, P.; Gowran, O. *Science* **2017**, *356*, 1144–1150. <https://doi.org/10.1126/science.aan0745>
28. Rávai, B.; Orosz, M.J.; Péterfi, O.; Galata D. L.; Bálint, E. *J. Flow Chem* **2024**, *14*, 409–415. <https://doi.org/10.1007/s41981-023-00303-y>
29. Tajti, Á.; Tóth, N.; Rávai, B.; Csontos, I.; Szabó, P.T.; Bálint, E. *Molecules* **2020**, *25*, 3307–3323. <https://doi.org/10.3390/molecules25143307>
30. Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743–1754. <https://doi.org/10.1021/cr970022c>
31. Sente, L.; Szejtli, J. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1999**, *36*, 17–28. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(98\)00092-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(98)00092-1)
32. Puskás, I.; Sente, L.; Szöcs, L.; Fenyvesi, É. *Period. Polytech. Chem. Eng.* **2023**, *67*, 11–17. <https://doi.org/10.3311/PPch.21222>
33. Sente, L.; Szejtli, J. *Trends Food Sci. Technol.* **2004**, *15*, 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2003.09.019>
34. Szejtli, J.; Osa, T. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Pergamon, Elsevier: Oxford, **1996**; Vol. 3.
35. Sente, L.; Fenyvesi, É.; Szejtli, J. *Environ. Sci. Technol.* **1999**, *33*, 4495–4498. <https://doi.org/10.1021/es981287r>
36. Xu, W.; Li, X.; Wang, L.; Li, S.; Chu, S.; Wang, J.; Li, Y.; Hou, J.; Luo, Q.; Liu, J. *Front. Chem.*, **2021**, *9*, 635507. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.635507>
37. Orosz, J. M.; Ujj, D.; Kasal, P.; Benkovics, G.; Bálint, E. *Beilstein J. Org. Chem.* **2023**, *19*, 294–302. <https://doi.org/10.3762/bjoc.19.25>
38. Hacket, F.; Simova, S.; Schneider, H.-J. *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 159–170. <https://doi.org/10.1002/poc.348>
39. Jicsinszky, L.; Iványi, R. *Carbohydr. Polym.* **2001**, *45*, 139–145. [https://doi.org/10.1016/S0144-8617\(00\)00319-2](https://doi.org/10.1016/S0144-8617(00)00319-2)
40. Petter, R. C.; Salek, J. S.; Sikorski, C. T.; Kumaravel, G.; Fu-Tyan, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3860–3868. <https://doi.org/10.1021/ja00166a021>
41. Orosz, J. M.; Rávai, B.; Mátravölgyi, B.; Bálint, E. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2024**, *12*, 7913–7923. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.4c01839>
42. Khan, A.; Naaz, F.; Basit, R.; Das, D.; Bisht, P.; Shaikh, M.; Lone, B. A.; Pokharel, Y. R.; Ahmed, Q. N.; Parveen, S.; Ali, I.; Singh, S. K.; Chashoo, G.; Shafi, S. *ACS Omega* **2022**, *7*, 32078–32100. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c03325>
43. Kaga, H.; Miura, M.; Orito, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3477–3478. <https://doi.org/10.1021/jo00275a040>
44. Xie, M.; Wu, H.; Bian, J.; Huang, S.; Xia, Y.; Qin, Y.; Yan, Z. *RSC Adv.* **2023**, *13*, 32150–32159. <https://doi.org/10.1039/D3RA05107B>

The research work of the BME Innovative Pharmaceutical and Chirotechnological Research Group on the development and application of flow chemical technologies

At the Department of Organic Chemistry and Technology, Budapest University of Technology and Economics (BME), the Innovative Pharmaceutical and Chirotechnological Research Group among others focuses on the development and application of flow chemical technologies. The group aims to design novel synthetic methodologies that incorporate green chemistry principles, enabling the efficient and sustainable synthesis of biologically active compounds, active pharmaceutical ingredients, and intermediates. The advantages of flow chemistry – such as excellent temperature and reaction control, safer reaction implementation, easier scale-up, and the integration of *in-line* analytical techniques – are well demonstrated in the procedures developed by the group.

During our research, we have developed several synthetic approaches that are important from both educational and industrial perspectives. We created a laboratory practice for two types of flow synthesis of paracetamol, including real-time monitoring of the reaction using *in-line* FT-IR spectroscopy.

The synthesis of *N*-alkylisoindolin-1-one-3-phosphonates was successfully carried out *via* Kabachnik–Fields reaction followed by cyclization in a continuous MW reactor, resulting in a 1.5–2-fold increase in productivity compared to the batch process.

Our group was the first to establish the flow synthesis of 6-amino-6-monodeoxy- β -CD from β -CD in three steps: tosylation, azidation, and reduction. Compared to batch literature methods, our flow approach significantly reduced reagent excess and reaction times.

The first flow synthesis of capsaicin and its derivatives was also developed. The three-step continuous process provided a faster and higher-yielding alternative to batch methods, while meeting with seven of the twelve principles of green chemistry.

Furthermore, we demonstrated that 3D-printed polypropylene reactors can serve as cost-effective alternatives to expensive commercial flow reactors, enabling the synthesis of capsaicin intermediates such as vanillin oxime and nonivamide under flow chemical conditions.

In the future, our goals include expanding our research toward the continuous flow synthesis of further biologically active small molecules and functional CD derivatives, as well as developing 3D-printed flow systems with a particular focus on evaluating the chemical and thermal resistance of various materials and studying the use of more advanced printable polymers.